

SVANGERSKAPSDIABETES
- EN LITTERATURSTUDIE

PROSJEKTOPPGAVE

ANNE M. FRETLAND
KULL V-01

DET MEDISINSKE FAKULTET
UNIVERSITETET I OSLO
MARS 2006

VEILEDER:
TORE HENRIKSEN
PROFESSOR, DR.MED.

INNHold:

	side
1. Abstract.....	3
2. Innledning.....	3
3. Metoder.....	4
4. Definisjon.....	5
5. Forekomst.....	5
6. Risikofaktorer.....	6
7. Patofysiologi.....	7
8. Komplikasjoner	
8.1 Mor.....	8
8.2 Barn.....	9
9. Retningslinjer for screening og diagnostikk.....	10
10. Behandling/Tiltak	
10.1 Diett/kostråd.....	14
10.2 Mosjon.....	15
10.3 Medikamentell behandling.....	15
10.4 Forløsning.....	16
10.5 Etterkontroll.....	16
11. Profylakse.....	16
12. Har behandling effekt?.....	17
13. Avslutning.....	18
14. Referanseliste.....	19

1) ABSTRACT

GDM is one of the most controversial issues in fetal maternal medicine. The incidence and prevalence is increasing worldwide. Because of changing and sometimes conflicting recommendations regarding screening, disagreement also persists about the appropriate diagnostic criteria for the glucose tolerance test by which the diagnosis is made.

Gestational diabetes mellitus causes complications for both the mother and the fetus/child. Despite extensive research, there is still a lack of conclusive evidence regarding the effect of treatment on perinatal outcome and improved health status for the mother. Until large perspective randomized control trials show a clear clinical benefit for screening and subsequently treating GDM, recommendations will necessarily be based on consensus or expert opinion.

Traditional and current management for women with GDM continues to be dietary restriction, exercise and if necessary, insulin.

2) INNLEDNING:

Under svangerskapet oppstår det endringer i blodets hormonelle miljø. Dette fører bl.a. til redusert insulinsensitivitet. Beta cellene i pankreas må derfor skille ut mer insulin enn normalt for å holde blodsukkeret innen anbefalt referansenivå. Hos de fleste er dette en normal fysiologisk prosess som forløper uten videre problemer. Men hos enkelte gravide fører denne endringen i karbohydratmetabolismen til det vi kaller svangerskapsdiabetes eller redusert glukosetoleranse (IGT=impaired glucose tolerance)

De kvinner som får diagnosen svangerskapsdiabetes er (1):

- 1) kvinner som utvikler nedsatt glukosetoleranse (økt blodsukker) etter visse kriterier (kriteriene varierer internasjonalt)
- 2) kvinner som får nyoppdaget type1 diabetes under svangerskapet (sjelden)
- 3) kvinner som får type2 diabetes under svangerskapet

Det er i dag ingen internasjonal enighet om hvilke kriterier som skal gjelde for hvordan svangerskapsdiabetes skal diagnostiseres og behandles; og om et eventuelt universelt screeningprogram skal iverksettes. Grunnen til dette er manglende dokumenterte bevis på hvorvidt behandling av svangerskapsdiabetes og IGT faktisk reduserer forekomsten av perinatal morbiditet og mortalitet.

I denne litteraturstudien har jeg forsøkt å sammenfatte det som finnes av aktuell forskning og litteratur omkring emnet svangerskapsdiabetes.

Jeg har bl.a. sett på nasjonale og internasjonale retningslinjer for diagnostisering, screening og behandling. Spesielt interessant synes jeg det har vært å se på den nyeste forskningen når det gjelder effekt av behandling på svangerskapsutkomme.

3) METODER:

Søkestrategi:

Jeg søkte The Cochrane Database of Systematic Reviews, Pubmed, UpToDate, TRIP, Norsk Elektronisk legehåndbok, Helsetilsynet.no, Folkehelseinstituttet(www.fhi.no), WHO's hjemmeside og Lommelegen.no

Søkeord:

- 1) Svangerskapsdiabetes
- 2) Diabetes, Gestational
- 3) "Guideline"OR"Practice Guideline"
- 4) (#2) AND (#3)
- 5) Gestational diabetes AND guidelines AND diagnosis
- 6) Gestational diabetes AND treatment
- 7) Fetal complications AND gestational diabetes AND hypoglycemia

(Søkert ble foretatt i perioden august -05 til februar -06.)

I tillegg har jeg tatt for meg stoff fra ulike gynekologi- og obstetrikklærebøker.

4) DEFINISJON

Svangerskapsdiabetes (Gestational Diabetes Mellitus = GDM) er definert som alle grader av nedsatt glukosetoleranse i svangerskapet og diabetes mellitus som oppdages i svangerskapet (2).

GDM innebefatter 3 forskjellige tilstander;

- 1) ”sann” svangerskapsdiabetes, som utvikles relativt sent i svangerskapet pga endret hormonelt miljø, og som går over etter fødsel. Dvs normal glukosetoleransetest postpartum.
- 2) type 2 diabetes som blir oppdaget tilfeldig pga. screening og som vedvarer etter fødsel.
- 3) nyoppdaget type 1 diabetes i svangerskapet. (sjelden) (3)

Forbehold:

- Denne definisjonen inkluderer IKKE kvinner som har diabetes allerede før de ble gravide (såkalt pregestasjonell diabetes).
- Definisjonen gjelder uavhengig av om det er diett eller insulin som blir brukt i behandlingen.
- Den gjelder også selv om kvinnen fortsetter å ha nedsatt glukosetoleranse eller diabetes etter endt graviditet (4).

5) FOREKOMST

På verdensbasis er insidensen av svangerskapsdiabetes 2-14 %, avhengig av den etniske befolkningen som blir studert (6,7,8,9,10,11). Det viser seg og at insidensen (av GDM) reflekterer insidensen av diabetes type 2 i bakgrunnspopulasjonen. Dette kan tyde på at svangerskapsdiabetes for det meste er type 2 diabetes. I tillegg er dette et varseltegn som viser at vi kan vente en like rask økning i antall tilfeller av GDM som det vi allerede ser av diabetes type 2; og spesielt da i utviklingsland (12).

Det finnes i dag publiserte data som viser økningen i GDM insidens og prevalens siste tiår. Ferrara et al viser til en økning i insidens av GDM blant kvinner i nord-California i USA fra 1991-2000 på 35%. Dabelea et al viser en økning i prevalens på 2,1% (1994) til 4,1% (2002) blant kvinner i Colorado, USA. Begge studiene påpeker en økning også blant hvite(non-hispanic whites). Økningen i forekomst er mao generell, uavhengig av etnisk bakgrunn. Dette styrker teorien om at GDM skyldes livsstilsfaktorer som overvekt og diabetes 2 (13, 14).

Økningen i forekomst av svangerskapsdiabetes har og vært observert i Norge. Tall fra Medisinsk fødselsregister, Folkehelseinstituttet, synliggjør dette (1). I 1990-årene ble 6,3 per 1000 barn født av kvinner med svangerskapsdiabetes, mot 0,2 per 1000 i 1970-årene. Antall kvinner diagnostisert med svangerskapsdiabetes i tidsrommet 1990-2002 var 4835, mot 106 i perioden 1970-79.

Mer enn 8 av 1000 norske kvinner fikk i 2001 og 2002 påvist svangerskapsdiabetes.

Riktignok har vi de senere år fått en mer presis registrering av sykdommer og tilstander som affiserer den gravide. Dette kan til en viss grad ha bidratt til den observerte økningen i antall kvinner med svangerskapsdiabetes (5).

6) RISIKOFAKTORER

I en stor studie med over 15000 gravide (15), hvor ca 5% av graviditetene ble komplisert med GDM, viste analysen at risikofaktorene for å utvikle svangerskapsdiabetes er:

- høy alder
- det å ha familiemedlemmer med diabetes
- røyking
- høy BMI(særlig de som legger på seg i ung alder)
- non-kauasiere

I en mindre studie med totalt 1100 kvinner (16), hvorav 7% hadde GDM, lå den økte risikoen hos kvinner eldre enn 30 år, de som hadde førstegradsslektninger med diabetes og de som hadde BMI over 30.

Andre risikofaktorer for utvikling av svangerskapsdiabetes er:

- abdominal fedme(17)
- polycystisk ovarial syndrom (uavhengig av BMI)(18)
- glukosuri (19)
- tidligere sykehistorie med svangerskapsdiabetes eller glukoseintoleranse (19)

En kvinne som har hatt svangerskapsdiabetes, har altså økt risiko for å utvikle svangerskapsdiabetes ved senere graviditeter. Det har vært rapportert så mye som 20-50

% økt sjanse for tilbakefall. Sannsynlighet for tilbakefall øker ytterligere dersom kvinnen hadde behov for insulin under første svangerskap (21).

De ulike studiene viser at høy alder en sterk prediktor for utvikling av GDM. Dette ble også vist i en prospektiv studie (22), hvor den relative risikoen for å utvikle GDM økte med 4 % for hvert år etter fylte 25. Hos kvinner <21 år var RR < 1%, alder 21-30 år <2 %, og hos kvinner >30 år var den RR 8-14%.

I dagens globaliserte samfunn, må man heller ikke glemme den økte risikoen for utvikling av GDM som ligger hos enkelte etniske grupper (20, 23). Kvinner med afrikansk, spansk, asiatisk eller aboriginsk bakgrunn har generelt vist en trend til å ha økt risiko (3).

En studie fra Oslo i 1997-98 blant innvandrere fra India, Pakistan, Sri Lanka, Bangladesh og Nord-Afrika viste at innvanderne hadde ca 6 ganger høyere risiko for å få svangerskapsdiabetes som etnisk norske kvinner hadde. Henholdsvis 36,5 og 6,5 per 1000 fødsler (1).

RISIKOFAKTORER – en oversikt

- alder over 30 år
- overvekt
- diabetes i familien
- tidligere sykehistorie med GDM eller glukoseintoleranse
- tilhøre en folkegruppe med høy risiko for å utvikle GDM
- glukosuri
- røyking
- PCOS (uavhengig av BMI)
- abdominal fedme

7) PATOFYSIOLOGI

I en normal graviditet foregår det en rekke metabolske og hormonelle forandringer i kvinnens kropp. Hyperplasi av betacellene i pankreas, økt insulinsekresjon og økt insulinsensitivitet er noen av endringene man ser tidlig i svangerskapet (24). I tillegg til hyperphagi og begrenset fostervekst, vil disse elementene sørge for at kvinnen lagrer mesteparten av det hun spiser i form av fett. I løpet av 3. trimester vil kvinnen gå fra den tidligere anabole til en mer katabol tilstand. Dette sikrer at fosteret får nok næringsstoffer som sørger for rask vekst. Årsaken til denne katabole tilstanden er en progressiv økning i insulinresistens i slutten av svangerskapet, som bl.a. fasiliteter lipolyse i fettvev (25).

Forskere er fremdeles usikre på den eksakte mekanismen bak(den normale) utviklingen av insulinresistens i siste del av svangerskapet. Man tror at hormonelle

forandringer og koblingen mellom disse er årsaken til endringene som observeres i glukose-og lipidstoffskifte. Eksempler på slike hormoner er hPL=human placental lactogen, progesteron, leptin og TNF- α (cytokin)(26).

Svangerskapsdiabetes er karakterisert av insulinresistens i varierende grad, kombinert med redusert insulinsekresjon fra pankreas. Svangerskapsdiabetes kan sammenlignes med type 2 diabetes, og mange vil si at GDM er en prodrom av type 2 diabetes som blir avslørt ved graviditet. Kvinnen kan ha hatt en underliggende insulinresistens/latent metabolsk syndrom i mange år. Dette har blitt kompensert for ved økt insulinproduksjon, normalt glukoseopptak i perifert vev, og suppresjon av glukosefrigjøring fra lever. Når derimot kvinnen blir gravid og får en økning i insulinresistens(i tillegg til den hun har fra før), klarer ikke pankreas å opprettholde insulinproduksjonen. Resultatet blir redusert glukoseopptak i perifert vev, økt glukosefrigjøring fra lever og dermed økt sirkulerende plasmaglukose (3).

De endokrinologiske forandringene som følger med graviditeten forårsaker med andre ord en fysiologisk prodiabetogen tilstand. Svangerskap er på en måte en glukose toleranse stress test. Individuell genetisk bakgrunn samt miljøfaktorer (fedme/overvekt), vil avgjøre kvinnens evne til å balansere disse forandringene og opprettholde et fysiologisk miljø (26).

8) KOMPLIKASJONER

8.1) MOR

Kvinner med svangerskapsdiabetes har økt risiko for å utvikle diabetes etter fødselen. Ulike studier har vist en risiko fra 2,6 til 70 % som følger kvinner fra 6 uker til 28 uker postpartum. Ca 5 % av kvinner med GDM, som har normal eller lav BMI, utvikler type 1 diabetes (27). Risikoen for å utvikle type 2 diabetes er ca 50 % i løpet av de 5 første år postpartum (24). Minst 1/3 av kvinner med GDM får tilbakefall under neste graviditet/ved senere graviditeter (28).

Insidensen for føtal makrosomi, definert som fødselsvekt på >4000g, varierer fra 10-20 % hos kvinner med svangerskapsdiabetes (34). Disse kvinnene har derfor en økt risiko for keisersnitt og eventuelle komplikasjoner som kan følge med en slik operasjon (infeksjon, blødning, komplikasjoner som følge av anestesi m.m.) I tillegg gir fødsel av stort barn en økt risiko for perineal-skader (5).

Om risikoen for preeklampsi er økt er omdiskutert. Det finnes data som støtter begge synspunkt. De fleste forskningsresultatene er fra enten retrospektive eller kasus-kontroll studier. Disse konkluderer med at kvinner som utvikler svangerskapsrelatert hypertensjon oftere er eldre, tyngre og med en tendens til å ha markert insulinresistens og hyperinsulinemi (3).

Det har også vært rapportert enkelte tilfeller av ketoacidose og retinopati; selv om den hyperglykemien som oppstår ved svangerskapsdiabetes, vanligvis er av for kort varighet til å forårsake slik sykdom/senkomplikasjoner som man ser etter langvarig diabetes type 1 og 2 (29, 30).

KOMPLIKASJONER FOR MOR - en oversikt

- økt risiko for utvikling av diabetes (spesielt type 2) etter fødsel
- 1/3 får svangerskapsdiabetes også under neste graviditet
- fødsel av stort barn - sectio(komplikasjoner som følge av operasjon)
- fødsel av stort barn - perineal-skader
- hypertensjon/preeclampsia?
- (ketoacidose)
- (retinopati)

8.2) FOSTER/BARN

Noen studier har funnet en økt risiko for føtale malformasjoner i svangerskap som er komplisert med GDM (31,32). Likevel er dette en komplikasjon man ser hyppigst hos kvinner som allerede har diabetes før svangerskapet starter. Grunnen er at organogenesen er komplett etter 7 ukers gestasjon. Svangerskapsdiabetes og dens hyperglykemi gjør seg sjelden gjeldende før i siste trimester.

I en stor studie fra Melbourne, Australia, som inkluderte mer enn 116.000 gravide (i tidsperioden 1971-1994), ble det vist at svangerskapsdiabetes var assosiert med økt perinatal dødelighet. Justert odds ratio var 1.53. Barn av kvinner som ble diagnostisert med svangerskapsdiabetes i etterkant av fødselen, viste en enda høyere tendens med en odds ratio på 2,31. Disse barna hadde med andre ord over 2 ganger så stor sannsynlighet for å dø før/under/etter fødsel enn barn av friske mødre (33).

En annen komplikasjon ved svangerskapsdiabetes er makrosomi. Insidensen for føtal makrosomi , definert som fødselsvekt på >4000g, varierer fra 10-20 %. Insidensen for Large for gestational age(>90ende persentilen) er 15-35 % (34).

Risikoen for skulderdystosi under fødsel (når mor har GDM) øker med økende vekt hos barnet; og kan bli opptil 50% hos barn som veier >4500g (35).

Neonatal hypoglykemi, hyperbilirubinemi, hypokalsemi og polycytemi er andre kortsiktige komplikasjoner man ser hos nyfødte av mødre med svangerskapsdiabetes. Disse opptrer riktignok hyppigere i de tilfeller hvor mødrene har såkalt pregestasjonell diabetes mellitus. Frekvensen av slike komplikasjoner er vanligvis direkte assosiert med alvorlighetsgraden av den materielle diabetes (36).

Barn av mødre som enten hadde svangerskapsdiabetes eller diabetes før svangerskapet, har vist seg å være mindre følsomme for insulin enn jevnaldrende barn av friske mødre (37, 38).

Enkelte barn får også problemer med overvekt og diabetes type 2 senere i livet (66). Her kan det riktignok være vanskelig å skille arv fra intrauterin påvirkning. Noen studier viser i tillegg at barn av mødre med GDM generelt har dårligere helse (estimert ved økt behov for hospitalisering) i skolealder enn andre elever på samme alder. Oppmerksomhetsvansker og problemer med fin- og grovmotorikk er andre komplikasjoner som kan oppstå (27).

KOMPLIKASJONER FOR FOSTERET/BARNET – en oversikt

FOSTER - kortsiktige

- økt perinatal dødelighet
- (føtale malformasjoner)
- makrosomi
- skulderdystosi under fødsel
- neonatal hypoglykemi, hyperbilirubinemi, hypocalcemi og polycytemi

BARN - langsiktige:

- mindre følsomhet for insulin som barn/ungdom
- overvekt og diabetes type 2 senere i livet
- generelt dårligere helse
- oppmerksomhetsvansker
- problemer med fin- og grovmotorikk

9) RETNINGSLINJER FOR SCREENING OG DIAGNOSTIKK

N.Vogel et al. har i sin artikkel ”Screening for GDM.: Variation in guidelines”(39) gjort et systematisk søk og en komparativ analyse på dette temaet.

Han konkluderer med at det er en stor variasjon i retningslinjer når det gjelder screening både internasjonalt og nasjonalt. Variasjonen går fra ”screening kun hvis klinisk indisert” til ”universell screening”.

Når retningslinjer med så stor nasjonal og internasjonal variasjon skal settes ut i praksis, fører dette til forskjeller når det gjelder hvor mange screeningtester som skal utføres, og dermed relaterte kostnader. I tillegg får det konsekvenser for hvilken behandling og oppfølging den enkelte kvinne med svangerskapsdiabetes får.

Årsaken til denne variasjonen i anbefalte retningslinjer er forklart ved manglende bevis på om det å rutinemessig screene og deretter behandle GDM faktisk har helsemessig nytte for mor og barn. Vogel og hans medarbeidere etterlyser derfor gode randomisert kontrollerte studier på temaet som kan komme med mer konklusive data før nye retningslinjer kan anbefales og tas i bruk

I 2002 reviderte the Canadian Society of Obstetricians and Gynecologists deres retningslinjer vedrørende screening på svangerskapsdiabetes nettopp på grunn av manglende dokumenterte bevis på effekt av screening. De kom frem til at man på nåværende tidspunkt ikke kan anbefale en spesifikk tilnærmingstype. Inntil videre vil derfor retningslinjer være basert på ekspertuttalelser og konsensus. Klinikeren vil kunne foreta en individuell vurdering på om han/hun vil foreta selektiv eller universell screening. Det å ikke screene er også sett på som akseptabelt (40).

Nedenfor følger noen eksempler på nåværende anbefalte retningslinjer for screening og diagnostikk i ulike land:

NORGE:

Det er anbefalt at alle gravide skal undersøkes på glukose i urin ved samtlige svangerskapskontroller. Påvises glukosuri, er det indisert å utføre peroral glukosebelastning dersom kontrollprøve viser persisterende glukosuri. I tillegg utføres glukosebelastning senest i løpet av 28.-32.uke (bør gjøres så tidlig som mulig) hos gravide med høy risiko for å utvikle GDM (5, 41).

Glukosebelastningen utføres etter 8-12 timers faste. Det bestemmes fastende blodsukker og blodsukker 2 timer etter inntak av 75g glukose i 3 desiliter vann.

Resultater etter glukosebelastning (41):

- verdi $< 7,8$ mmol/l tyder ikke på glukoseintoleranse og medfører ingen umiddelbare tiltak (Persisterende glukosuri ved senere kontroller tilsier ny glukosebelastning)
- ved verdi mellom 7,8 og 9 mmol/l anbefales kostråd og ny glukosebelastning etter 4-6 uker.
- ved verdi ≥ 9 mmol/l bør kvinnen henvises til spesialavdeling.

Påvises 2 timers verdi på $\geq 11,1$ mmol/l, har pasienten diabetes mellitus.

USA:

Det er ikke rutine å teste gravide kvinner på glukosuri i USA. Begrunnelsen for dette er at nyrenes glukosetterskel normalt synker under svangerskapet. De mener derfor at måling av glukose i urin ikke er en pålitelig screeningtest for svangerskapsdiabetes.

The American College of Obstetrics and Gynecology anbefaler universell screening med tilfeldig målt blodglukose. Alle gravide kvinner skal testes for GDM mellom 24 og 28 svangerskapsuke. Hvis denne testen viser seg å ligge utenfor anbefalt referansenivå (se kriterier under), går man videre med peroral glukosebelastningstest (OGTT = oral glucose tolerance test) (3).

The American Diabetes Association mener på sin side at det ikke er kosteffektivt å screene kvinner med særlig lav risiko for å utvikle GDM. Disse lav-risiko gruppene innebefatter kvinner som:

- 1) er under 25 år
- 2) har normal kroppsvekt
- 3) ikke har førstegradsslektninger med diabetes
- 4) ikke har sykehistorie med abnormal glukosemetabolisme
- 5) ikke tidligere har hatt obstetriske problemer
- 6) ikke tilhører folkegrupper med høy prevalens av diabetes (eks spansk-/asiatisk-/afrikansk amerikanske, indianere eller kvinner fra Stillehavsyene.)

Risikoprofil bør vurderes allerede ved første svangerskapskontroll.

Kvinner med høy risiko for å utvikle GDM bør derimot testes med fastende eller tilfeldig målt blodglukose så raskt som mulig. Dersom disse kvinnene ikke får påvist GDM ved første screening, skal de testes på nytt i svangerskapsuke 24-28 (4).

De fleste sentrene i USA bruker kriteriene til NDDG (National Diabetes Data Group) for å diagnostisere svangerskapsdiabetes. Diagnostiseringen består av en to-trinns prosess. Først gjennomføres en screening test (= the glucose challenge test) med inntak av 50g glukose oppløst i vann (pasienten skal ikke være fastende). Hvis pasienten har blodsukker på $>7,8$ mmol/L målt 1 t. etter inntaket, skal hun testes videre med en 3 timers OGTT. Dersom den initielle screeningtesten ga et resultat som var $>10,0$ mmol/L behøves ingen videre testing. Et så høyt tilfeldig målt blodsukker indikerer GDM.

Før den perorale glukosebelastningen (OGTT) skal pasienten ha fastet i mellom 8 og 14 timer. I tillegg skal hun i løpet av 3 siste dagene ikke ha vært restriktiv med karbohydratinntaket. Pasienten får 100g glukose peroralt. Blodsukker måles hver time i 3 påfølgende timer. Pasienten skal forbli sittende og ikke røyke under målingene. Hvis 2 eller flere målinger overgår følgende verdier har pasienten ifølge NDDG svangerskapsdiabetes (42):

Fastende: $\geq 5,8$ mmol/L

1 t : $\geq 10,6$ mmol/L

2 t : $\geq 9,2$ mmol/L

3 t : $\geq 8,1$ mmol/L

American Diabetes Association (ADA) anbefaler Carpenter og Coustans kriterier, som også består av en glukosebelastning på 100g evt. 75g peroralt (4). Gjennomføringen av testen er den samme som beskrevet ovenfor av NDDG, men kriteriene er noe strengere. Diagnosen svangerskapsdiabetes stilles dersom ≥ 2 blodprøver er over anbefalt verdi:

100g:	75g
Fastende: $\geq 5,3$ mmol/L	$\geq 5,3$ mmol/L
1 t: $\geq 10,0$ mmol/L	$\geq 10,0$ mmol/L
2 t: $\geq 8,6$ mmol/L	$\geq 8,6$ mmol/L
3 t: $\geq 7,8$ mmol/L	

WHO (kriterier fra 1999) (54)

Fastende blodsukker måles om morgenen og 2 t. etter inntak av 75 g glukose peroralt. Følgende retningslinjer gjelder:

Diagnose:	Svangerskaps IGT(=impaired glucose tolerance)	GDM
Fastende:	$< 7,0$ mmol/L	$\geq 7,0$ mmol/L
	OG	ELLER
2 timer:	7,8-11,0 mmol/L	$\geq 11,1$ mmol/L

AUSTRALIA/NEW ZEALAND:

The Australasian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS) anbefaler at alle kvinner rutinemessig bør screenes for GDM i svangerskapsuke 26-28. Denne screeningen utføres ved å måle ikke-fastende blodsukker (om morgenen) 1 t. etter peroralt inntak av 50 eller 75g glukose.

Diagnosen GDM blir stilt ved følgende verdier (19):

50g: 1 t $> 7,8$ mmol/L
eller
75g: 1 t $> 8,0$ mmol/L

Bekreftelse av diagnosen etter screeningen gjøres i uke 26-30 ved å måle fastende blodglukose, og blodglukosen 2t etter peroralt inntak av 75g glukose.

0t: $> 5,5$ mmol/L
75g: 2t $> 8,0$ mmol/L(Australia), $> 9,0$ mmol/L(New Zealand)

Dersom ressursene for screening er dårlige, kan man begrense screeningen til å gjelde kun gravide med høy risiko. Dette kan gjøres under hele svangerskapet. Fremgangsmåten og kriteriene er som ovenfor; måling av fastende blodglukose og måling 2t etter inntak av 75g glukose.

NB! Alle blodprøveverdier ovenfor er basert på venøst plasma.

10) BEHANDLING/TILTAK

I Norge har man generelt forsøkt å gi kvinner med blodglukose på 7,8-9 mmol/L (etter svar fra glukosebelastning) grundige kostråd. Er blodglukosen >9 mmol/L henvises pasienten spesialavdeling. Ofte kan de med 2- timers verdi mellom 9-11 mmol/L følges opp av primærlege, eventuelt i samarbeid med spesialist. Pasienten læres opp i blodsuktermåling; og får også her grundig kost- og mosjonsråd.

Dersom fastende blodglukose før belastningstest er >7 mmol/L eller 2 timers verdien etter testen er >11,0 mmol/L, er insulinbehandling som regel indisert (43).

I praksis bør den gravide selv måle blodsukkeret i hjemmet minst 4 ganger daglig, både før og etter måltid, slik at man får en oversikt over den fysiologiske døgnvariasjonen i blodsukkeret. Dette er den beste måten å vurdere om oppstart med insulin er nødvendig (5). Kvinner som blir behandlet med diett alene og som har et stabilt blodsukker, kan begrense målingen til 2 ganger daglig. Noen av disse målingene bør da tas postprandialt (3).

Målet for blodsukkernivå er <6 mmol/L fastende/før måltidene og <7 mmol/L etter måltidene (1,5-2 timer). Ved verdier over dette vurderes insulin.

I USA er grenseverdiene noe strengere (3). Fastende blodsukker bør være <5 mmol/L. Blodsukkerkonsentrasjonen målt 2 t etter måltid bør være < 6,7 mmol/L.

Glykosylert hemoglobin (HbA1c) skal måles regelmessig ca hver 6.uke (43).

10.1) DIETT/KOSTRÅD

Inntak av ca 30 kcal/kg per dag er anbefalt for normal-vektige (vekt = 80-120 % av sin ideale kroppsvekt) kvinner med svangerskapsdiabetes. For overvektige kvinner (vekt=120-150 % av sin ideale kroppsvekt) bør matinntaket begrenses til 24 kcal/kg per dag. For svært overvektige kvinner (> 150 % av sin ideale kroppsvekt), anbefales et daglig inntak på 12-15 kcal/kg per dag (44).

Fordelingen av de ulike hovedgrupper av næringsstoffer bør være som følger (disse anbefalingene varierer i litteraturen): 40 % karbohydrater, 20 % proteiner og 30-40 % fett (44, 45, 46, 47). 75-80 % av kvinner med svangerskapsdiabetes oppnår normoglykemi med denne fordelingen. Postprandial blodsukkerkonsentrasjon er direkte avhengig av et måltids karbohydratinnhold (45). Komplekse karbohydrater(som finnes i stivelse og grønnsaker) har større næringstetthet, og hever dermed blodsukkerkonsentrasjonen mindre enn vanlig sukker.

Kosten bør i tillegg inneholde mye uraffinerte korn og kornprodukter med et høyt innhold av kostfiber. Fett bør være av typen mono-og flerumettede fettsyrer som bl.a. finnes i matoljer, myke margariner, fisk og kornprodukter. Sukkerholdige matvarer spises bare i

små mengder og ikke utenom måltider (48). Det daglige kaloriinntaket skal fordeles likt på 3 hovedmåltider og 1-2 små mellommåltider (3). Dersom legen føler seg usikker på kostholdsveiledning, bør han/hun henvise pasienten videre til dietetiker.

10.2) MOSJON:

Svangerskapsdiabetes representerer som oftest en form for type 2 diabetes som blir avslørt ved graviditet (se kap patofysiologi). Fysisk aktivitet er derfor gunstig, siden dette minsker den perifere insulinresistens (49). Kondisjonstrening fremmer glukoseopptak ved å øke insulinbinding og –affinitet på reseptornivå (49, 50, 51). Det er assosiert med en reduksjon av både fastende og postprandial blodsukkerkonsentrasjon; og enkelte kvinner med svangerskapsdiabetes kan derfor klare seg uten insulinbehandling (52, 53).

Den sikreste formen for fysisk aktivitet både for mor og foster, viser seg å være av den typen som ikke forårsaker utilfredsstillende føtal status, lav fødselsvekt, uterine kontraksjoner eller maternell hypertensjon (54, 55, 56, 57). Kvinner bør få opplæring i å palperer uterus etter kontraksjoner og å avbryte treningen hvis kontraksjoner skulle oppstå. De bør også unngå mosjon i ryggleie, da den gravide uterus kan komme til å klemme på vena cava og dermed føre til redusert slagvolum. Kontraindikasjoner for fysisk aktivitet under svangerskap er svangerskapsindusert hypertensjon, for tidlig membranrutt/vannavgang, for tidlig fødsel, inkompetent cervix, persisterende 2. og 3. trimester blødning og intrauterin vekstretardasjon (58).

Fysisk aktivitet i form av gange og trening av overkropp synes å være mest passende. Med en slik treningsform er det enkelt å øke intensiteten på en sikker måte uten at fosteret blir stresset (59).

10.3) MEDIKAMENTELL BEHANDLING

Ca 15-30 % av kvinner med svangerskapsdiabetes trenger insulinbehandling (5). Valget av type insulin skal tilpasses den enkelte pasient (24). Kortidsvirkende insulinanaloger er tilsynelatende trygt å anvende under graviditet. Flere prospektive studier er i gang for å evaluere effekten sammenlignet med konvensjonell human insulin. Så langt finnes det ikke noe data på bruken og sikkerheten av langtidsvirkende insulinanaloger under graviditet.

Perorale antidiabetika har ikke vært rutine i behandlingen av svangerskapsdiabetes. Det har vært forsket på Metformin og Glibenklamid; men på nåværende tidspunkt finnes det heller ikke her tilstrekkelig dokumentasjon på sikkerheten ved bruk under graviditet (60).

10.4) FORLØSNING:

Gravide med manifest diabetes eller svangerskapsdiabetes som behandles med insulin induseres rundt termin. De øvrige vurderes individuelt (43).

Omkring/under fødsel er det viktig å opprettholde et normalt blodsukker hos mor for å forebygge føtal hyperinsulinisme og minimalisere risikoen for neonatal hypoglykemi. Kvinner som har behov for insulin under svangerskapet, trenger nødvendigvis ikke insulin under fødselen for å holde blodsukkeret under kontroll. Årsaken til dette er høyt energiforbruk og faste. Kapillære glukosemålinger bør foretas hver 2. time; og blodsukkeret bør holdes mellom 4 og 8 mmol/L (5, 61). Dersom blodsukkeret ligger over anbefalt referansenivå, kan man gi små doser kortidsvirkende insulin subkutant. Evt kan man henge opp et insulin-drypp (3).

Overvåkning av fosteret med elektronisk cardiotocografi (CTG) er anbefalt (61).

10.5) ETTERKONTROLL:

Samtlige med 2 timers verdi $\geq 7,8$ mmol/l bør få utført glukosebelastning 3 mnd etter fødsel. Ved et nivå på mellom 7,8 og 11,1 mmol/l utføres ny kontroll etter ytterligere 12 mnd (41).

11) PROFYLAKSE

I en prospektiv studie fra USA (62) ble over 900 friske gravide spurt om treningsvaner før og i løpet av svangerskapet. Begge deler var forbundet med betydelig nedsatt risiko for å utvikle diabetes. Kvinner som mosjonerte minst 4 timer i uken før graviditeten, hadde for eksempel nesten 75 % redusert risiko for å utvikle svangerskapsdiabetes i forhold til dem som var inaktive. Forfatterne konkluderte med at tiltak som øker den fysiske aktiviteten hos fertile kvinner, kan føre til redusert forekomst av denne svangerskapskomplikasjonen.

12) HAR BEHANDLING EFFEKT?

Cochrane Library foretok i 2001 en evaluering av hvorvidt kostråd og diett i behandling av kvinner med svangerskapsdiabetes hadde effekt på fostervekst og neonatalt utkomme. 4 studier som involverte 612 kvinner ble inkludert. Studiene var noe små og av forskjellig kvalitet. Resultatet viste at det ikke var noen forskjell om kvinnen fikk spesiell diett/kostråd eller om hun ikke fikk dette, når det gjaldt fødselsvekt på >4000g (odds ratio 0,78; 95% KI, 0,4521 til 1,35) og antall keisersnitt utført (OR-0,97, 95%KI-0,6521-1,44). Konklusjonen var at det ikke fantes tilstrekkelig bevis for å evaluere om kostråd/diett i behandling av kvinner med IGT hadde effekt på svangerskapsutkomme (63).

Cochrane Library foretok også i 2003 et lignende systematisk søk: ” Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy ”(64). Formålet med denne studien var den samme; har behandling av kvinner med GDM effekt på fostervekst og perinatalt utkomme? 3 studier ble inkludert med i alt 223 kvinner. Konklusjonen var også her at det ikke med sikkerhet kan bevises at behandling av kvinner med GDM har effekt på svangerskapsutkomme. Forskjellen i antall utførte keisersnitt var ikke statistisk signifikant (RR-0,86, 95% KI- 0,51-1,45), antall innleggelser på ”special care baby unit” var ikke statistisk signifikant (RR-0,49, 95% KI-0,19-1,61) og det ble heller ikke funnet noen statistisk signifikant reduksjon i antall fødte barn med vekt >90ende percentilen (RR-0,55, 95% KI-0,19-1,61). Det ble påpekt at studiene var små, og at det derfor var vanskelig å foreta noen bestemte konklusjoner ut fra dette systematiske søket.

ACHOIS (Austrian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women) Trial Group publiserte i 2005 en randomisert kontrollert studie som ønsket å finne svar på om behandling av svangerskapsdiabetes har effekt på svangerskapsutkomme (65). Studien inkluderte over 1000 kvinner. Alle var i svangerskapsuke 24-34 og hadde svangerskapsdiabetes. Kvinnene ble randomisert til en intervensjonsgruppe som fikk kostråd, blodsuktermålinger, og insulinbehandling (om nødvendig.); og til en gruppe som kun fikk rutinemessig oppfølging. Disse ble fulgt opp for å se om det var forskjell i svangerskapsutkomme definert som: alvorlige perinatale komplikasjoner(død, skulderdystosi, benbrudd eller lammelser), innleggelse på nyfødtavdeling, fototerapikrevende ikterus, fødselsinduksjon, keisersnitt, og i tillegg maternell angst, depresjon og helse status. Resultatet var følgende: andelen alvorlige perinatale komplikasjoner var signifikant lavere i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen. (1% vs 4%; RR ble justert for morens alder, rase/etniske gruppe og paritet, 0,33; 95%KI 0,14-0,75. p=0,01). 3 mnd postpartum viste det seg også at kvinnene i intervensjonsgruppen hadde lavere tendens til depresjon, i tillegg til å score høyere på spørsmål vedrørende forbedret livskvalitet/helsestatus.

13) AVSLUTNING

Retningslinjene for screening, diagnostikk og behandling av svangerskapsdiabetes er et omdiskutert tema. Internasjonalt har man ikke klart å komme til enighet. Selv om det er bevist at svangerskapsdiabetes får helsemessige konsekvenser for både mor og barn; har forskere enda ikke klart å bevise at det å behandle disse kvinnene har effekt. ACHOIS studien, som ble publisert i 2005, kan likevel tyde på at det å behandle kvinner med svangerskapsdiabetes reduserer forekomsten av perinatale komplikasjoner og bedrer mors helsestatus (65).

Behovet for internasjonal konsensus er nødvendig. Antall kvinner med svangerskapsdiabetes stiger i takt med epidemien av diabetes type 2. I fremtiden etterlyses derfor flere gode randomisert kontrollerte studier, slik at disse kvinnene og deres barn kan få den beste evidensbaserte behandling.

14) REFERANSELISTE:

1. Nasjonalt folkehelseinstitutt - fakta om diabetes i svangerskapet. <http://www.fhi.no>
2. Tidsskr Nor Lægefor 1996; 116: 3459-64
3. Burrow, Duffy, Copel. Medical Complications during Pregnancy. 6th edition. ElsevierSaunders 2004; s 35-42
4. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27: 1: s9-10
5. Henriksen T.: personlig meddelelse.
6. Forsbach G, Contreras Soto JJ, Fong G, et al: Prevalence of Gestational diabetes and macrosomic newborns in Mexican Population. Diabetes Care 1988;11:235.
7. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW,et al: Maternal age and screening for gestational diabetes: A population-based study. Obstet Gynecol 1995;18:1029.
8. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ,et al: The epidemiology of diabetes and pregnancy in the US. Diabetes Care 1995;18:1029.
9. Akhter J, Quershi R, Rahim F,et al: Diabetes in pregnancy in Pakistani women: Prevalence and complications in an indigenous South Asian community. Diabetes Med 1996;13:189.
10. Erem C, Cihanyurdu N, Deger O, Karahan C, Can G, Teletar M: Screening for gestational diabetes mellitus in northeastern Turkey(Trabzon City). Eur J Epidemiol 2002;18:39.
11. Jang HC, Yim CH, Han KO, Yoon HK, Han IK, Kim MY, Yang JH, Choi NH: Gestational diabetes mellitus in Korea: Prevalence and prediction og glucose intolerance early postpartum. Diabetes Res Clin Pract 2003;61:117.
12. WHO Prevalence Statistics: URL <http://www.who.int/ncd/dia/databases.htm>
13. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, Hedderson MM: An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000. Obstet Gynecol 2004; 103:526
14. Dabelea D et al: Increasing prevalence of GDM over time and by birth cohort. Diabetes Care 2005; 28:3:s579-584
15. Solomon C, Willett W, Carey V, et al: A prospective Study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. JAMA 1997;278:1078

16. Moses R: The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 1996; 19:1348
17. Branchtein L, Schmidt M, Mengue S, et al: Waist circumference and waist-to-hip ratio are related to gestational glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997;20:509.
18. Urman B, Sarac E, Dogan L, Gurgan T: Pregnancy in infertile PCOD patients. Complications and outcome. *J Reprod Med* 1997;42:501
19. ADIPS; GDM-management guidelines, *MJA* 1998;169:93-97
20. Beischer NA, Oats JN, Henry OA, et al. Incidence and severity of GDM according to country of birth in women living in Australia. *Diabetes* 1991;40:35-38
21. Wein P, Dong Z, Beischer N, SheedyM: Factors predictive of recurrent gestational diabetes diagnosed before 24 weeks gestation. *Am J Perinatol* 1995;12:352
22. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al: A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997;278:1078.
23. Tammaa A, Teich G, Scholl T, Salzer H: Etnische Erbe als Risikofaktor für Diabetes gestationis in Mitteleuropa. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2001;61:142
24. Finn M, Bowyer L, Carr S, O'Connor V, Vollenhoven B. *Women's Health-a core curriculum*. Elsevier Mosby 2005;s113-116
25. Djelmiš J, Desoye G, Ivanišević M; *Diabetology of Pregnancy*. Karger 2005:s34-43
26. Djelmiš J, Desoye G, Ivanišević M; *Diabetology of Pregnancy*. Karger 2005:s18-33
27. Djelmiš J, Desoye G, Ivanišević M; *Diabetology of Pregnancy*. Karger 2005:s1-8
28. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M: Rates and risk factors for recurrence of GDM. *Diabetes Care* 2001;24:659
29. Pitteleoud N, Binz K, Caufeld A, et al: Ketoacidosis during gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1031.
30. Hagay ZL, Schachter M, Pollack A: Development of proliferative retinopathy in a gestational diabetes patient following rapid metabolic control. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;57:211
31. Hawthorne G, Snodgrass A, Tunbridge M: Outcome of diabetic pregnancy and glucose intolerance in pregnancy: An audit of fetal loss in Newcastle General Hospital 1977-1990. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;25:183
32. Starcevic V, Djelmis J, Ivanisevic M, Mayer D: The effect of glycemia on early embryonic development in diabetic pregnancies. *Prenat Neonatal Med* 2001;6:208

33. Beischer N, Wein P, Sheedy M, et al: Identification and treatment of women with hyperglycemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perimortality rates. *Aust N Z Obstet Gynecol* 1996;36:239.
34. Langer O: Is normal glycemia the correct threshold to prevent complications in the pregnant diabetic patient? *Diabetes Rev* 1996;4:2
35. Langer O, Berkus H, Huff R, et al: Shoulder dystocia: should the fetus weighing ≥ 4000 g be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991;65:831
36. Weintrob N, Moshe K, Moshe H. Short- and Long- Range complications in Offspring of diabetic Mothers. *J Diabe Comp* 1996;10:294-301
37. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, et al: Impaired glucose tolerance in adolescent offsprings of diabetic mothers. Relationship to fetal insulinemia. *Diabetes Care* 1995;18:611
38. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, et al: Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational diabetes. *Diabetologia* 1997;40:1094
39. Vogel N, Burnand B, Vial Y, Ruiz J, Paccaud F, Hohlfeld P: Screening for gestational diabetes: variation in guidelines. *Europ Journal Obstet Gynecol* 2000;29-36
40. Berger H, Crane J, Farine D, et al: Screening for Gestational Diabetes Mellitus. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:894
41. Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim B-I. *Obstetrikk og gynekologi*. Gyldendal Akademisk 2004; s188-189
42. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;18:1039
43. Henriksen T. Forelesning i diabetes og svangerskap. Rikshospitalet, kvinneklinikken 2006.
44. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Nutritional management of the obese gestational diabetic woman. *J Am Coll Nutr* 1992;11:246
45. Peterson CM, Jovanovic-Peterson L. Percentage of carbohydrate and glycemic response to breakfast, lunch and dinner in women with gestational diabetes. *Diabetes* 1991; 40:2:172
46. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes. *J Am Coll Nutr* 1990;9:320
47. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27:1:s88
48. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004; s118

49. Horton ES. Exercise in the treatment of NIDDM. Applications for GDM? Diabetes 1991;40: 2:175
50. Pedersen O, Beck-Nielsen H, Heding L. Increased insulin receptors after exercise in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1980;302:886
51. Schneider SH, Ruderman NB. Exercise and NIDDM. Diabetes Care 1993;16:54
52. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1989;161:415
53. Artal R, Wiswell R, Romen Y. Hormonal responses to exercise in diabetic and nondiabetic pregnant patients. Diabetes Care 1985;34:78
54. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and Its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva, WHO, 1999.
55. Pomerance JJ, Gluck L, Lynch VA. Maternal exercise as a screening test for uteroplacental insufficiency. Obstet Gynecol 1974; 44:383
56. Jovanovic L, Kessler A, Peterson CM. Human maternal and fetal response to graded exercise. J Appl Physiol 1985;58:1719
57. Collings C, Curet LB. Fetal heart rate response to maternal exercise. Am J Obstet Gynecol 1985;151:498
58. American College of Obstetricians and Gynecologists. Exercise during pregnancy and the postpartum period. ACOG technical bulletin 1994;189
59. Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Comparative evaluation of uterine response to exercise on five aerobic machines. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:754
60. Djelmis J, Desoye G, Ivnisovic M. Diabetology of Pregnancy. Karger 2005; s206-213
61. Djelmis J, Desoye G, Ivnisovic M. Diabetology of Pregnancy. Karger 2005; s278-287
62. Dempsey JC, Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Miller RS, Dashow EE, Luthy DA. Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy. Am J Epidemiol 2004;159:663-70.
63. Walkinshaw SA: Dietary regulation for "gestational diabetes". Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000070

64. Tuffnell DJ, West J, Walkinshaw SA; Treatments of gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy. The Cochrane Database of Systematic reviews 2003;1:CD003395
65. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. ACHOIS Trial Group. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. N Engl J Med 2005;352:24:2477-2486
66. Dabelea D, Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. J Pediatr Endocrinol Metab 2001 Sept-Oct;14(8):1085-91